

## ОЦЕНКА ВОЗРАСТА И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

С. В. Жуковская

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

### EVALUATION OF AGE AND BODY MASS INDEX AS POTENTIAL PROGNOSTIC FACTORS OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME DURING IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS

S. V. Zhukovskaya

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

#### Реферат

Исследование проведено с целью изучения возможности использования показателей возраста и индекса массы тела (ИМТ) в качестве прогностических маркеров развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) у женщин, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Обследовано 718 женщин, которым проводилось ЭКО с 2014 по 2017 гг. в МЧУП «Центр репродуктивной медицины». На основании корреляционного анализа и анализа ROC-кривых доказано, что возраст и значения ИМТ не являются статистически достоверными предикторами развития СГЯ. Корреляционные коэффициенты для указанных показателей были крайне низкими: -0,021 и 0,023 для возраста и ИМТ, соответственно. ROC-кривые обладали неудовлетворительными характеристическими свойствами ( $AUC < 0,7$ ), низкими показателями чувствительности (10,7% для возраста и 67,0% для показателя ИМТ) и специфичности (80,0 и 43,1% для возраста и ИМТ, соответственно). Таким образом, показатели возраста и ИМТ не имеют прогностической ценности для выявления риска развития СГЯ в программах ЭКО.

**Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, прогностические маркеры, индекс массы тела, возраст.

#### Abstract

The research was aimed at evaluating the possibility of age and body mass index (BMI) assessment as potential prognostic markers of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in women during in vitro fertilization programs (IVF). The prospective cohort study included 718 women that underwent IVF in 2014-2017 in "Center of Reproductive Medicine" (Minsk, Belarus). As a result of correlation analysis and ROC-curves analysis we established no statistically significant association between age, BMI and the development of OHSS in IVF procedures. Correlation coefficients for these parameters were extremely low and constituted -0,021 for age and 0,023 for BMI. ROC-curves were characterized by unsatisfactory findings:  $AUC < 0,7$ ; low sensitivity (10,7% and 67,0% for age and BMI correspondingly) and specificity (80,0% for age and 43,1% for BMI). Therefore, age and BMI should not be regarded as valuable prognostic markers for OHSS prediction in IVF programs.

**Key words:** ovarian hyperstimulation syndrome, prognostic markers, body mass index, age.

#### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность бесплодия представляет собой одну из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем, приводя к ухудшению демографической ситуации как в мировой популяции, так и среди населения Республики Беларусь. Частота бесплодия в Республике Беларусь достигает 15-20%, что обусловило широкое распространение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – в частности, экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1]. ЭКО является высокоэффективным методом преодоления как женского, так и мужского бесплодия, однако проводимая контролируемая

овариальная стимуляция (КОС) с использованием гонадотропных препаратов может вызывать такое серьезное потенциально летальное осложнение, как синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). Согласно мировым статистическим данным, частота СГЯ достигает 15-20% [2].

Поиск надежных прогностических маркеров риска развития СГЯ представляет значительный научный и практический интерес, так как это осложнение является преимущественно ятрогенным и предотвратимым. Важность своевременного выявления высокого риска манифестации СГЯ позволит повысить эффективность и безопасность программ ЭКО [3].

Вопрос корреляции возраста и индекса массы тела (ИМТ) с развитием СГЯ остается спорным, так как в современных научных исследованиях нередко публикуются конфликтующие результаты. Так, в действующем практическом руководстве ASRM («Американское общество репродуктивной медицины») от 2016 г. отмечено, что по результатам проведенного мета-анализа из шести исследований, изучающих связь ИМТ с развитием СГЯ, лишь в двух была установлена корреляция, в то время как в четырех научных работах статистически значимой связи ИМТ и СГЯ выявлено не было [3]. В исследовании М. Ashrafi et al. (2015) отмечено, что СГЯ чаще возникает у женщин более молодого возраста, однако отсутствует определение порогового уровня показателя на основании построения ROC-кривой, не представлены данные корреляционного анализа, что не позволяет использовать возраст в качестве значимого прогностического маркера риска развития СГЯ [4]. Более того, возраст может быть ассоциирован с СГЯ лишь косвенно, так как при увеличении возраста снижается овариальный резерв, а именно овариальный резерв (количество антральных фолликулов) напрямую коррелирует с манифестацией СГЯ за счет рекрутирования большого количества фолликулов во время КОС с последующим активным синтезом эстрадиола в гранулезных клетках яичников.

Таким образом, очевидна необходимость проведения исследования на большой выборке пациентов с высоким уровнем статистической обработки для того, чтобы выявить целесообразность использования возраста и индекса массы тела в качестве прогностических маркеров риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения.

**Цель исследования:** изучить возможность использования показателей возраста и индекса массы тела с целью прогнозирования развития синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включенных в программы экстракорпорального оплодотворения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования нами проведено клиническое и лабораторное обследование 718 женщин, которые были включены в программы экстракорпорального оплодотворения в МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (г. Минск, Беларусь) в период с 2014 по 2017 гг. Критерии включения: возраст 18-49 лет, согласно Закону Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях»; неэффективные попытки лечения бесплодия другими методами в течение 1-го года и более; наличие письменного информированного согласия на

участие в проводимом исследовании. Критериями исключения являлись противопоказания к ВРТ, определенные в Постановлении Министерства здравоохранения РБ от 01. 06. 2012 г. № 54 [5]; тяжелый мужской фактор бесплодия; маточная форма бесплодия; иммунологический фактор бесплодия; эндометриоз (3-4 стадии); аномалии кариотипа; идиопатическое бесплодие; ЭКО в анамнезе; роды в анамнезе. Необходимый объем обследования пациентов был определен Постановлением Министерства здравоохранения РБ от 01. 06. 2012 г. № 54.

Индекс массы тела (ИМТ) исследуемых женщин определялся по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} : \text{рост (м)}^2.$$

Исследуемая выборка разделена на две группы в зависимости от схемы контролируемой овариальной стимуляции: в первую группу включены 359 женщин, которым КОС проводилась с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, во вторую группу вошли 359 женщин, которым была назначена схема с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Программа ЭКО включала в себя стандартные этапы: проведение КОС с назначением хориогонадотропина альфа 6500 ME в качестве триггера финального дозревания ооцитов (ФДО); трансвагинальная аспирация фолликулярной жидкости; оплодотворение *in vitro* и культивация эмбрионов до стадии бластоцисты; перенос эмбрионов в полость матки. Диагностика беременности проводилась на 12-14 сутки после переноса эмбрионов в полость матки путем измерения концентрации  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, а затем на 21 день после переноса эмбрионов на основании данных ультразвукового исследования.

Диагностика и определение степени тяжести СГЯ проводились согласно действующему руководству практического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» [3].

Для статистической обработки полученных данных использована персональная ЭВМ со следующим программным обеспечением: MS Excel 2013, надстройка AtteStat для MS Excel, лицензионные пакеты программ для статистической обработки данных – MedCalc, Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения возраста и индекса массы тела у женщин в исследуемых группах представлены в **таблице 1**, из которой следует, что статистически значимых межгрупповых различий по оцениваемым показателям выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Как видно из представленных данных, медиана возраста у пациенток в обеих группах составила 32 года, ме-

Таблица 1. Возраст и индекс массы тела у пациенток исследуемых групп

Исследуемые группы	Группа 1 (n=359)	Группа 2 (n=359)	Статистическая значимость различий (критерий Манна-Уитни)	
Показатели	Me [LQ;UQ]	Me [LQ;UQ]	p	U
Возраст, лет	32,00 [30,00; 35,00]	32,00 [29,00; 35,00]	p=0,62	63081,00
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	21,50 [20,40; 24,80]	21,50 [20,50; 25,40]	p=0,90	64074,00

диана ИМТ–21,50 кг/м<sup>2</sup> в обеих группах женщин. Вместе с тем, более детальный анализ массо-ростового коэффициента, представленный на рисунке 1, показал, что в 1-ой группе женщин у 6 (1,6%) выявлен дефицит массы тела (ИМТ<18,5 кг/м<sup>2</sup>), у 272 (75,8%) – ИМТ соответствовал нормальным значениям (18,5≤ИМТ<24,9 кг/м<sup>2</sup>), у 81 (22,6%) пациенток наблюдался избыток массы тела (ИМТ≥25,0 кг/м<sup>2</sup>). Во 2-ой группе дефицит массы тела отмечен у 12 (3,3%) пациенток, у 253 (70,5%) женщин ИМТ находился в пределах нормы, у 94 (26,2%) выявлен избыток массы тела (рисунк 1).

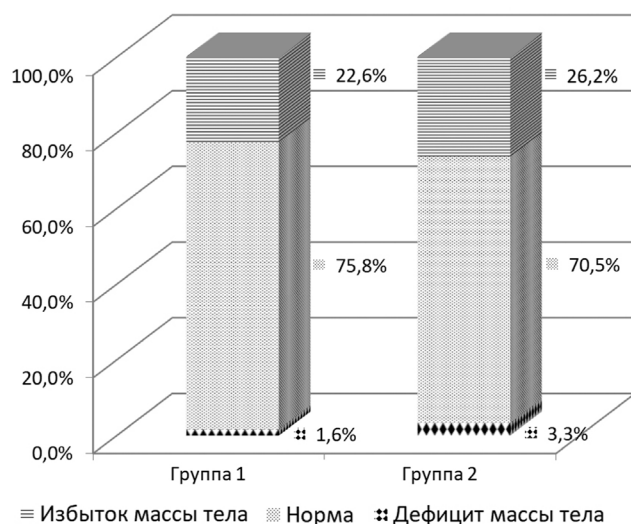


Рисунок 1. Индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>) у женщин в исследуемых группах

Согласно критерию достоверности  $\chi^2$ , статистически значимых межгрупповых различий у исследованных женщин не выявлено: так, критерий  $\chi^2$  для показателя нормальной массы тела составил 2,30 ( $p=0,13$ ); для показателя дефицита массы тела – 1,42 ( $p=0,23$ ), а для показателя избытка массы тела – 1,09 ( $p=0,29$ ).

Затем нами проводилась сравнительная оценка исследуемых показателей у женщин с синдромом гиперстимуляции яичников и без этого осложнения (таблица 2).

Из представленных выше данных очевидно, что, согласно критерию Манна-Уитни, статистически достовер-

ных различий по оцениваемым показателям у женщин с СГЯ и без данного осложнения не выявлено.

С учетом распространенного мнения, что возраст и индекс массы тела пациентки могут служить предикторами развития синдрома гиперстимуляции яичников, нами проведен корреляционный анализ для изучения наличия связи изучаемых показателей с СГЯ (таблица 3).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что отсутствует статистически значимая связь показателей возраста и ИМТ с развитием СГЯ, так как коэффициент корреляции является крайне низким (–0,021 и 0,023 для возраста и ИМТ соответственно). С целью уточнения полученных результатов мы провели построение ROC-кривых и их анализ (таблица 4).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что отсутствует статистически значимая связь показателей возраста и ИМТ с развитием СГЯ, так как коэффициент корреляции является крайне низким (–0,021 и 0,023 для возраста и ИМТ соответственно). С целью уточнения полученных результатов мы провели построение ROC-кривых и их анализ (таблица 4).

Очевидно, что ROC-кривая для такого показателя, как возраст, имеет неудовлетворительное качество порога отсечения ( $AUC<0,7$ ) и крайне низкую чувствительность – 10,7%. Параметр считается значимым и достоверным при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности, в данном случае это требование не выполняется. Графическое отображение ROC-кривой представлено на рисунке 2.

Из данных, представленных в таблице 4, также следует, что ROC-кривая зависимости манифестации СГЯ от индекса массы тела пациентки характеризуется низкой дискриминационной способностью ( $AUC<0,7$ ) и неудовлетворительными показателями чувствительности и специфичности ( $Se=67,0\%$ ;  $Sp=43,1\%$ ), что представлено на рисунке 3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования и статистический анализ полученных данных позволяют сделать заключение о том, что использование показателей возраста и индекса массы тела в качестве прогностических

Таблица 2. Сравнительный анализ возраста и индекса массы тела у женщин в зависимости от развития синдрома гиперстимуляции яичников

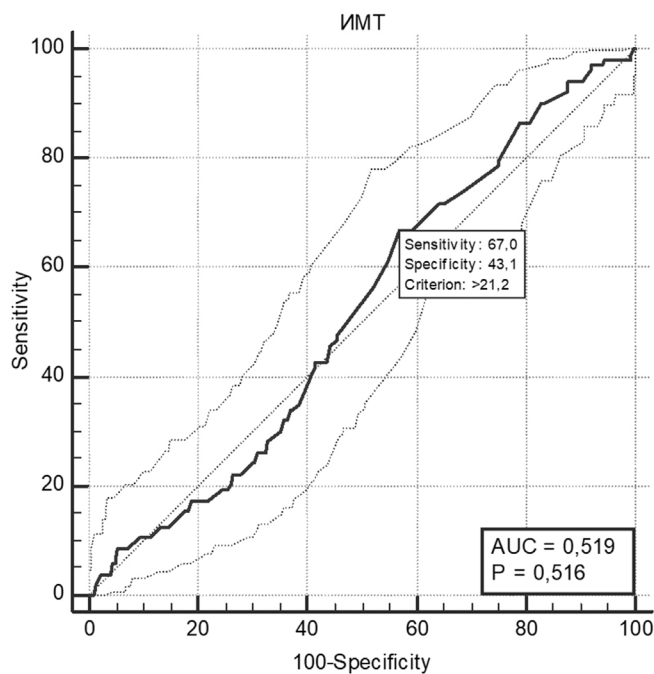
Исследуемые женщины	Пациенты с СГЯ (n=103)	Пациенты без СГЯ (n=615)	Статистическая значимость различий (критерий Манна-Уитни)	
Показатели	Me [LQ; UQ]	Me [LQ; UQ]	P	U
Возраст, лет	32,00 [30,00; 34,00]	32,00 [29,00; 35,00]	p=0,88	31384,50
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,50 [20,50; 24,30]	21,50 [20,40; 25,30]	p=0,55	30516,00

Таблица 3. Коэффициенты корреляции возраста и индекса массы тела с развитием синдрома гиперстимуляции яичников

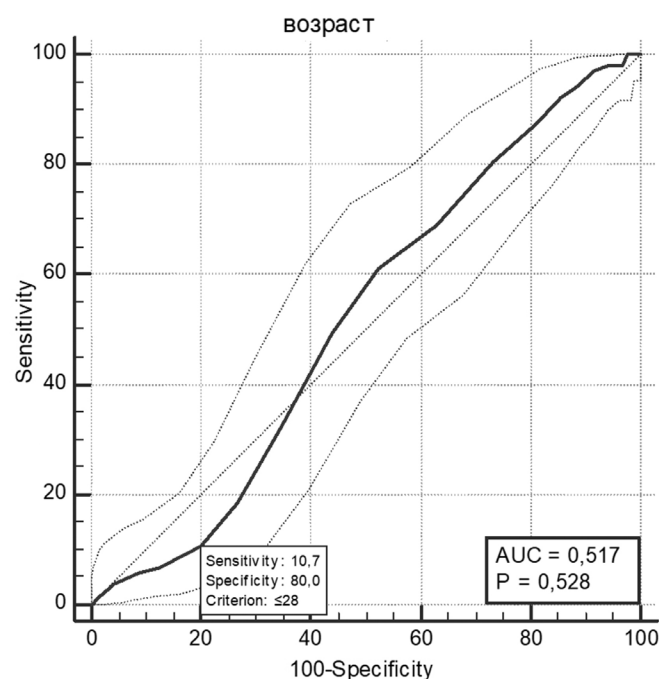
Показатель	Коэффициент корреляции	Статистический уровень значимости (p)
Возраст, лет	–0,021	p=0,5724
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,023	p=0,5437

**Таблица 4.** Прогностическая ценность показателей возраста и индекса массы тела в развитии синдрома гиперстимуляции яичников (анализ ROC-кривой)

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Значение Р (площадь = 0.5)
Возраст, лет	0,517 (0,480 – 0,554)	≤28	10,70 (5,5 – 18,3)	80,00 (76,6 – 83,1)	0,528
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,519 (0,481 – 0,556)	21,2	67,0 (57,0 – 75,9)	43,1 (39,1 – 47,1)	0,516



**Рисунок 2.** ROC-кривая зависимости развития синдрома гиперстимуляции яичников от индекса массы тела пациентки



**Рисунок 3.** ROC-кривая зависимости развития синдрома гиперстимуляции яичников от индекса массы тела пациентки

маркеров развития СГЯ является необоснованным и нецелесообразным, что доказано корреляционным анализом и оценкой ROC-кривых.

На основании корреляционного анализа и анализа ROC-кривых можно утверждать, что возраст и значения ИМТ пациенток не являются статистически достоверными предикторами развития СГЯ. Корреляционные коэффициенты для указанных показателей были крайне низкими: -0,021 и 0,023 для возраста и ИМТ, соответственно. ROC-кривые обладали низким дискриминационным потенциалом ( $AUC < 0,7$ ) и неудовлетворительными показателями чувствительности (10,7% для возраста и 67,0% для показателя ИМТ) и специфичности (80,0 и 43,1% для возраста и ИМТ, соответственно).

Таким образом, с целью выявления факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников при проведении ЭКО следует основываться на более достоверных и прогностически ценных критериях, которые обладают клинической значимостью и характеризуются высокими значениями чувствительности и специфичности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы: Указ Президента Респ. Беларусь, 11 авг. 2011 г., № 357; в ред. Указа Президента Респ. Беларусь от 12.09.2012 г. // Эталон-Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2013.
2. De Geyter, Ch. The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), ART in Europe, 2014 / Ch. De Geyter [et al.] // Human Reproduction. – 2018. – Vol. 33 (9). – P. 1586–1601.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline // Fertility and Sterility. – 2016. – Vol. 106. – P. 1634–1647.
4. Ashrafi, M. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model / M. Ashrafi [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2015. – Vol. 292. – P. 1145–1152.
5. О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный ресурс]: постановление Министерства здравоохранения РБ, 1 июня 2012 г., № 54 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/O%20некоторых%20вопросах%20репродук.%20технолог.pdf>. – Дата доступа: 25. 08. 2019.